

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2014-B-033 Eribulin**

Stand: Juni 2014

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Eribulin

zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, entweder adjuvant oder zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"</i> Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für die endokrine Therapie des Mammakarzinoms.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>nicht angezeigt</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Beschluss des G-BA über eine Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL) in der Fassung vom 16. Februar 2013</li> <li>– Beschluss vom 19. April 2012 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin</li> <li>– Beschluss vom 17. März 2011 über Empfehlungen zur Aktualisierung des DMP Brustkrebs</li> <li>– Beschluss vom 20. Mai 2010 über eine Änderung der AM-RL: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau (nicht verordnungsfähig)</li> <li>– Beschluss vom 28. Mai 2009: Protonentherapie beim Mammakarzinom</li> </ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	<i>entfällt</i>
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	<i>nicht angezeigt</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Eribulin L01XX41 Halaven®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Eine Halaven®-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, entweder adjuvant oder zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan® ist in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...] – adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie – palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.
Methotrexat L01BA01 Methotrexat-GRY TEVA®	Mammakarzinome: In Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium
5-Fluorouracil L01BC02 5-FU medac®	– fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Gemcitabin L01BC05 Gemzar®	Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.
Capecitabin L01BC06 Xeloda®	Xeloda® ist in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie indiziert. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. Xeloda ist außerdem als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom indiziert, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.

<p>Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat TEVA®</p>	<p>Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: [...] – rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)</p>
<p>Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat TEVA®</p>	<p>Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...] – soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom [...]</p>
<p>Vindesin L01CA03 Eldisine®</p>	<p>Eindeutiges Ansprechen wurde auch bei folgenden Erkrankungen erzielt, jedoch liegen hierfür erst geringere Erfahrungen vor: [...] – Mammakarzinom</p>
<p>Vinorelbin L01CA04 Navelbine®</p>	<p>Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist.</p>
<p>Paclitaxel L01CD01 Paclitaxel Stragen®</p>	<p>Paclitaxel Stragen ist indiziert zur Erstbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, bei denen eine Anthracyclin-Therapie in Betracht kommt, oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen, die den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) – ermittelt durch immunhistochemische Methoden – mit Grad 3+ überexprimieren und für die eine anthracyclinhaltige Therapie nicht in Betracht kommt. Als Monotherapie ist Paclitaxel zur Behandlung von metastasierendem Mammakarzinom bei Patientinnen indiziert, bei denen eine Standard-Anthracyclin-Therapie erfolglos war oder nicht angezeigt ist.</p>
<p>Docetaxel L01CD02 Taxotere®</p>	<p>Taxotere® ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. Die Taxotere®-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben. Taxotere® ist in Kombination mit Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Taxotere® ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.</p>
<p>Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®</p>	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: – Mammakarzinom [...] Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
<p>Epirubicin L01DB03 Bendaepi®</p>	<p>Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich: – Mammakarzinom [...]</p>

<p>Mitoxantron L01DB07 Onkotrone®</p>	<p>– fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom [...]</p>
<p>Mitomycin L01DC03 Mito-medac®</p>	<p>Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] – fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom</p>
<p>Eribulin L01XX41 Halaven®</p>	<p>Eine Halaven®-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.</p>
<p>Trastuzumab L01XC03 Herceptin® i.v.</p>	<p>Brustkrebs <u>Metastasierter Brustkrebs</u> Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs (metastatic breast cancer – MBC) indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor- Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet.</li> <li>– in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist.</li> <li>– in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.</li> <li>– in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patienten mit Hormonrezeptorpositivem MBC, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden.</li> </ul> <p><u>Brustkrebs im Frühstadium</u> Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– [...]</li> </ul> <p>Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p>
<p>Trastuzumab Emtansin L01XC14</p>	<p>Kadcyla ist als Einzelsubstanz zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2- positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder</p>

Kadcyla®	<ul style="list-style-type: none"> <li>– eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder</li> <li>– ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.</li> </ul>
Lapatinib L01XE07 Tyverb®	<p>Tyverb ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– In Kombination mit Capecitabin bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1).</li> <li>– In Kombination mit Trastuzumab bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1).</li> <li>– In Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positiver metastasierter Erkrankung, die derzeit nicht für eine Chemotherapie vorgesehen sind. Die Patientinnen in der Zulassungsstudie waren nicht mit Trastuzumab oder einem Aromatase-Inhibitor vorbehandelt (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit dieser Kombination im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor in dieser Patientenpopulation vor.</li> </ul>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung  
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach  
§ 35a SGB V**

**Vorgang: 2014-B-033 Eribulin**

Datum: 30. Mai 2014

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

## **Inhalt**

Indikation für die Recherche bei Eribulin (2014-B-033): .....	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	2
Systematische Recherche: .....	3
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse .....	5
Cochrane Reviews .....	9
Systematische Reviews .....	14
Leitlinien .....	23
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: .....	34
Literatur: .....	36

### **Indikation für die Recherche bei Eribulin (2014-B-033):**

Eine Halaven®-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, entweder adjuvant oder zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

### **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.



### **Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Metastatic Breast Cancer“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 25.04.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC, Clinical Evidence (BMJ). Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, Cancer.gov, ESMO, National Cancer Institute. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt 1065 Treffer, welche anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Die erste Durchsicht ergab 115 eingeschlossene Quellen, die anschließend im Volltext überprüft wurden. Daraus konnten 18 Referenzen in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen werden.

## Abkürzungen

AI	Aromataseinhibitoren
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DGHO-Onkopedia	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DSR	Disease stabilization or response
EFS	Event free survival
ER	Östrogenrezeptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
EXE	Exemestan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HER2/neu	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, also known as Neu
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MBC	Metastasierender Brustkrebs
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
NNH	Number needed to harm
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
QoL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2012 [9]</p> <p>Eribulin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p>	<p><u>Fragestellung/Ziele:</u> Die Nutzenbewertung von Eribulin wurde gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet für die folgende Indikation durchgeführt: Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.</p> <p>Die Nutzenbewertung erfolgte gegenüber einer</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Monotherapie mit Capecitabin, 5-Fluorouracil, Vinorelbin oder,</li><li>– falls geeignet, erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie.</li></ul> <p><u>Endpunkte:</u> Gesamtüberleben</p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Eribulin wie folgt bewertet:</p> <p>Für die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens sind folgende 2 Patientengruppen separat zu betrachten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– <u>Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können:</u></li></ul> <p>Hinsichtlich der positiven Effekte ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eribulin für den Endpunkt Gesamtüberleben. Das Ausmaß ist aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse zu den beiden Auswertzeitpunkten nicht quantifizierbar. Bei Betrachtung des statistisch signifikanten Ergebnisses zum 1. Auswertzeitpunkt kann der Zusatznutzen jedoch höchstens beträchtlich sein. Hinsichtlich der negativen Effekte kann ein größerer Schaden von Eribulin nicht ausgeschlossen werden. Zum Komplex Nebenwirkungen wurden vom pU keine Daten für die interessierende Patientengruppe vorgelegt. Da dies auch schwere unerwünschte Ereignisse betrifft, ist nicht ausgeschlossen, dass die negativen Effekte die positiven Effekte aufwiegen. Ein Zusatznutzen von Eribulin ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– <u>Patientinnen, die für die erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen:</u></li></ul> <p>Für diese Patientengruppe zeigen sich keine positiven Effekte von Eribulin. Ein größerer Schaden von Eribulin kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, da vom pU keine Daten für die interessierende Patientengruppe zum Komplex Nebenwirkungen vorgelegt wurden. Damit kann auch ein geringerer Nutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausgeschlossen werden. Ein Zusatznutzen von Eribulin ist für diese Patientengruppe nicht belegt.</p>
--	---

<p>G-BA, 2012 [7]</p> <p>Beschluss über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</p> <p>Eribulin</p> <p>Vom 19. April 2012</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist für die Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für die Patientin.</p> <p>a) für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können</p> <p>- die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe Capecitabin oder Vinorelbin als Monotherapie</p> <p>b) für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen</p> <p>- die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapien (Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel)</p> <p><u>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Eribulin wie folgt bewertet:</p> <p>a) für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können für Patientinnen, die nach einer Taxan oder Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen nicht mehr infrage kommen, liegt gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Eribulin vor.</p> <p>b) für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen (Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel) infrage kommen</p> <p>Für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, gibt es einen Anhaltspunkt dafür, dass der Nutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geringer ist.</p> <p>Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 19.04.2014 befristet.</p>
<p>G-BA, 2011 [5]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über</p>	<p><u>Lokal fortgeschrittener Brustkrebs</u></p> <p>Essentielle Bestandteile der Therapie des inflammatorischen und/oder primär inoperablen Brustkrebses sind die systemische</p>

<p>Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs</p> <p>Vom 17. März 2011</p>	<p>Therapie, Sekundäroperation und die Strahlentherapie.</p> <p>Die therapeutische Sequenz wird durch die individuellen Gegebenheiten festgelegt.</p> <p><u>Therapie bei metastasierten Erkrankungen</u></p> <p>Bei nachgewiesenen Fernmetastasen steht die Lebensqualität der betroffenen Patientin im Vordergrund der therapeutischen Maßnahmen. Diese haben sich darauf auszurichten, eine Lebensverlängerung unter möglichst langem Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer akzeptablen Lebensqualität und Linderung tumorbedingter Beschwerden zu erreichen.</p> <p>Die individualisierte Therapiestrategie hat die krankheitsspezifischen Risikofaktoren (viszerale Metastasierung, Knochenmetastasierung, Hirnmetastasierung) sowie die persönliche Situation der Patientin zu beachten. Zur Therapie einer Fernmetastasierung kommen in Abhängigkeit von der individuellen Befundkonstellation medikamentöse, strahlentherapeutische und operative Maßnahmen allein oder in Kombination zum Einsatz.</p> <p>Eine endokrine Therapie ist bei positivem Hormonrezeptorstatus zu empfehlen.</p> <p>Eine Chemotherapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikosituation und des Therapieziels in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei negativem Rezeptorstatus, Resistenz auf eine endokrine Therapie, schnell progredientem Verlauf, viszeralem Befall und/oder erheblichen Beschwerden. In diesen Situationen kann eine Chemotherapie trotz ihrer Nebenwirkungen die Lebensqualität erhöhen.</p> <p>Bei standardisierter immunhistologisch oder molekularbiologisch geprüfter Positivität für HER2/neu besteht die Indikation einer zielgerichteten Therapie gegen HER2/neu.</p>
<p>IQWiG, 2008 [11]</p> <p>Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs. Abschlussbericht.</p> <p>(Aktualisierung derzeit in Bearbeitung)</p>	<p><u>Lokal fortgeschrittener Brustkrebs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Leitlinien (AGO, DEGRO, SIGN) machen Aussagen zu lokal fortgeschrittenem Brustkrebs. Die Empfehlungen dieser Leitlinien stimmen mit den Empfehlungen des DMP 2005 überein, in denen die systemische Therapie, die Sekundäroperation und die Strahlentherapie als essenzielle Therapiebestandteile beschrieben werden.</li> </ul> <p><u>Fernmetastasen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlungen aus 5 Leitlinien extrahiert (AGO, CCO-G, FNCLCC, NBCC TR, SIGN). Alle beinhalten Empfehlungen zur systemischen Therapie von Fernmetastasen.</li> <li>• In 4 Leitlinien wird Trastuzumab als eine generelle Therapieoption bei HER2-positiven Patientinnen mit Fernmetastasen beschrieben (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; FNCLCC: LoE 2, NBCC TR: LoE II; SIGN:</li> </ul>

	<p>LoE 1+, 2+).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Als Monosubstanzen zur Chemotherapie in der metastasierten Situation werden in der AGO-Leitlinie und in der SIGN-Leitlinie mit dem höchsten Evidenzgrad Taxane (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; SIGN: LoE 1++, GoR A) genannt.</li> <li>• Ebenfalls uneingeschränkt werden von der AGO-Leitlinie Anthrazykline als erste einzusetzende Monosubstanz empfohlen (LoE 1b, GoR A, ++).</li> <li>• In der SIGN-Leitlinie werden darüber hinaus Vinorelbin und Capecitabine (LoE 1+, GoR A) empfohlen.</li> <li>• In der CCO-G-Leitlinie wird Gemcitabin kombiniert mit Taxanen primär oder nach vorausgegangener Anthrazyklintherapie (LoE randomized controlled trials and phase II trial data) empfohlen. Eine Gemcitabin-Monotherapie oder eine Kombination von Gemcitabin mit einem Taxan statt einer indizierten anthrazyklinhaltigen Therapie als First-line-Therapie wird jedoch ausdrücklich nicht empfohlen.</li> <li>• Die AGO-Leitlinie vergibt für den Einsatz von Vinorelbin als erste Monosubstanz nur einen Evidenzgrad von 3b, empfiehlt die Substanz aber entsprechend der SIGN-Leitlinie uneingeschränkt (GoR B, ++).</li> <li>• Die Leitlinie gibt weitere detaillierte Empfehlungen zu Polychemotherapien als First-line-Substanzen und nach entsprechender vorausgegangener Therapie. Unter diesen wird die Kombination eines Anthrazyklins mit einem Taxan in der First-line-Therapie uneingeschränkt empfohlen (LoE 1b, GoR A, ++).</li> <li>• Bei Zustand nach adjuvanter Anthrazyklintherapie wird die Kombination eines Taxans mit Gemcitabin empfohlen (LoE 2b, GoR B, ++). Dies entspricht den Empfehlungen der CCO-G-Leitlinie.</li> <li>• Als Second-line-Substanz wird in der AGO-Leitlinie Capecitabin uneingeschränkt empfohlen (LoE 2b, GoR B, ++), gleichzeitig wird grundsätzlich die Teilnahme an Studien empfohlen.</li> </ul>
<p>G-BA, 2010 [6]  Beschlusses  des Gemeinsamen  Bundesausschusses  über eine Änderung  der Arzneimittel-Richtlinie:  Anlage VI – Off-Label-Use  Gemcitabin in der  Monotherapie beim  Mammakarzinom der Frau</p>	<p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie;  Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)</p> <p>Teil B - Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:</p> <p>...</p> <p>IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau</p>

## Cochrane Reviews

<p>Butters, 2010 [2]</p> <p>Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the value of adding a drug (or drugs) to the regimen of at least two chemotherapy drugs in the management of women with metastatic breast cancer. Throughout this review, this addition of a drug arm is defined as 'Regimen A + drug' and the regimen alone defined as 'Regimen A'.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Women diagnosed with advanced breast cancer</p> <p>Intervention (Regimen A + drug) A chemotherapy regimen of at least two cytotoxic drugs (Regimen A) plus the addition of one or more cytotoxic drugs (drug).</p> <p>Komparator: Any chemotherapy regimen containing at least 2 cytotoxic drugs.</p> <p>Endpunkt: Gesamtüberleben, QoL, PFS, overall tumour response, toxicity</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis August 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=2674)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Gesamtüberleben</u> (14 trials, n= 2116)</p> <p>Kein signifikanter Unterschied: The overall HR was 0.96 (95% CI 0.87 to 1.07, P = 0.47); no significant heterogeneity</p> <p><u>Time to Progression</u> (6 trials, n=890)</p> <p>Kein signifikanter Unterschied: HR of 0.93 (95% CI 0.81 to 1.07, P = 0.31) and no significant heterogeneity.</p> <p><u>Overall tumour response</u> (20 trials, n= 2101)</p> <p>Signifikanter Unterschied: (OR 1.21, 95% CI 1.01 to 1.44, P = 0.04), statistically significant heterogeneity for this outcome across the trials (P heterogeneity = 0.04, I<sup>2</sup> = 40%)</p> <p><u>Toxicity</u></p> <p>Toxicity data were not reported consistently across the included trials. Overall, addition of a drug to a regimen appeared to be associated with increased likelihood of leucopenia (white blood cell count less than 2000 x 10<sup>9</sup>/litre) (OR 1.51, 95% CI 1.17 to 1.95), severe nausea and vomiting (OR 1.76, 95%CI 1.25 to 2.46) and hair loss (OR 2.85, 95% CI 1.83 to 4.44) in assessable patients.</p> <p><u>Quality of life</u> was not reported in any of the included studies</p>

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Addition of one or more drugs to the regimen does not provide a survival benefit compared to control (the regimen alone), nor does addition of one or more drugs to the regimen have a positive impact on time to progression. The addition of a drug/s to the regimen does produce a benefit in overall response in comparison to control (the regimen alone), but this benefit needs to be considered against the increased risk of toxicity.</p>
<p>Carrick, 2009 [3]</p> <p>Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this review was to compare single-agent chemotherapy with combination chemotherapy regimens in the management of women with metastatic breast cancer.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with advanced (metastatic) breast cancer, either newly diagnosed or recurrent; metastatic disease or locoregionally recurrent</p> <p>Intervention: any conventional chemotherapy regimen containing a combination of chemotherapeutic agents</p> <p>Komparator: any conventional single-agent chemotherapy regimen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Question 1: regimen A (drug A alone) versus drug A plus other (for example methotrexate versus cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil)</li> <li>• Question 2: regimen A (drug A alone) versus drug C plus other (for example docetaxel versus 5-fluorouracil plus vinorelbine)</li> </ul> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, objektive Responderate (ORR), Zeit bis zur Progression (TTP), Response, QoL, toxicity</p> <p>Suchzeitraum bis August 2008 (Update zur ersten Recherche in 2004)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 43 (n=9742) (43 Veröffentlichungen berichteten über 48 Vergleiche; im Folgenden beziehen sich die Angaben jeweils auf Vergleiche; 55% patients were receiving first-line treatment for metastatic disease)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung (nur die Ergebnisse für „all lines combined“, keine Darstellung der „100% first-line“)</p> <p><b><u>Overall Survival</u></b> (k=36, n=7147)</p> <p>Signifikanter Unterschied: There was a statistically significant difference in survival, favouring combination regimens, with a HR of 0.88 (95% CI 0.83 to 0.93, p&lt;0.00001). No signif. heterogeneity</p> <p><i>Question 1 - Regimen A (single) versus Regimen A +other (k=25):</i> There was a <u>statistically significant</u> difference in survival, favouring combination regimens, with a HR of 0.88 (95% CI 0.83 to 0.94, p = 0.0002).</p>



*Question 2 - Regimen A (single) versus Regimen C (k=11):* There was no statistically significant difference in survival between the regimens with aHR of 0.86 (95%CI 0.78 to 0.96, P=0.005).

*Single agent taxane versus all combinations (k=8, n=2646):* There was a statistically significant benefit in favour of the combination regimens with a HR of 0.82 (95% CI 0.75 to 0.89, P<0.00001)..

*Single agent anthracycline versus all combinations (k=16, n=2985 women):* There was no statistically significant benefit between the groups with a HR of 0.94 (95% CI 0.86 to 1.02, P=0.15).

#### **Time to progression (TTP)** (k=27, n=6501)

Signifikanter Unterschied: There was a statistically significant difference in favour of the combination regimens with a HR of 0.78 (95% CI 0.74 to 0.82, p<0.00001). There was statistically significant heterogeneity for this outcome.

*Question 1 - Regimen A (single) versus Regimen A +other (k=18, n=4521):* statistically significant differences in favour of the combination regimens over single-agent treatment with a HR of 0.76 (95% CI 0.71 to 0.80, p<0.00001).

*Question 2 - Regimen A (single) versus Regimen C (k=9, n=1980):* statistically significant difference favouring combination regimens over single-agent treatment with a HR of 0.85 (95% CI 0.78 to 0.93, p=0.0003).

*Single agent taxane versus all combinations (k=7, n=2302):* statistically significant benefit in favour of the combination regimens with a HR of 0.72 (95% CI 0.67 to 0.79, P<0.00001).

*Single agent anthracycline versus all combinations (k=13, n=2352):* statistically significant difference in favour of the combination regimens with a HR of 0.82 (95% CI 0.75 to 0.89, P<0.00001).

#### **Response** (k=46, n=9044)

Signifikanter Unterschied: statistically significant difference in favour of combination regimens with a RR of 1.29 (95% CI 1.14 to 1.45, p<0.0001) for assessable patients. There was significant heterogeneity across trials.

#### **Toxicity**

Overall, combination chemotherapy was associated with a statistically significant detrimental effect on WCC with a RR of 1.49 (95% CI 1.24 to 1.79, p<0.0001). There was evidence of heterogeneity.

	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Combination-chemotherapy regimens appear to offer a benefit in overall survival, time to progression and response over traditional single chemotherapy agents that include cyclophosphamide, fluorouracil, epirubicin, lomustine and ifosamide.</p> <p>The main limitation in this review is that very few studies actually reported the rate of cross-over to the additional agent upon progression on mono-therapy. A further systematic review is underway which will compare combination chemotherapy to the same drugs given sequentially.</p>
<p>Dear, 2013 [4]</p> <p>Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the effect of combination chemotherapy compared to the same drugs given sequentially in women with metastatic breast cancer.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Women (&gt; 18J) diagnosed with all types of advanced (metastatic) breast cancer. Metastatic breast cancer was defined as stage IV by the TNM classification of malignant tumours</p> <p>Intervention/Komparator: We compared the use of single chemotherapy agents given sequentially with regimens using a combination of the same agents for the management of women with metastatic breast cancer to determine their effect on survival. This involved examining two different chemotherapy schemata:</p> <p>schema 1: the combination given until disease progression versus sequential single agents given on disease progression, e.g. cycles of combination AB until disease progression versus cycles of drug A until disease progression followed by cycles of drug B until disease progression;</p> <p>schema 2: the combination given for a set number of cycles versus sequential single agents given as a set number of cycles, e.g. eight cycles of AB versus four cycles of A followed by four cycles of B.</p> <p>Endpunkt: Gesamtüberleben (OS), PFS, tumor response rate</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis Okt. 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (n=2317), (9 treatment comparisons)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung - 10 trials had an unclear or high risk of bias</p> <p><u>Overall survival (9 trials, n=2317)</u></p>

	<p>There were 1023 deaths in 2317 women randomised. The overall HR for overall survival was 1.04 (95% CI 0.93 to 1.16; P = 0.45) and there was no statistically significant heterogeneity (<math>I^2 = 24\%</math>; P = 0.23).</p> <p>This result was consistent in the four subgroups analysed (risk of bias, line of chemotherapy, type of schema of chemotherapy, and relative dose intensity). In particular, there was no difference in survival according to the type of schema of chemotherapy, that is whether chemotherapy was given on disease progression or after a set number of cycles.</p> <p><u>Progression-free survival (8 trials)</u></p> <p>Combination chemotherapy had a higher risk of progression than sequential single agent chemotherapy with an overall HR of 1.16 (95% CI 1.03 to 1.31; P = 0.01) and there was no statistically significant heterogeneity (<math>I^2 = 26\%</math>; P = 0.22).</p> <p><u>Toxicity - Treatment-related deaths (7 trials)</u></p> <p>There were 24 treatment-related deaths of which 16 occurred in the combination arm and eight occurred in the sequential arm. This was not statistically significant (RR 1.53; 95% CI 0.71 to 3.29; P = 0.28). There was no statistically significant heterogeneity (<math>I^2 = 29\%</math>; P = 0.22).</p>
	<p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>Combination chemotherapy does not provide a survival benefit compared to sequential single agent chemotherapy. It is notable that there was no difference in outcome according to the treatment strategy of sequential single agents;</p> <p>Sequential single agent chemotherapy has a positive effect on progression-free survival while combination chemotherapy produces a higher tumour response rate.</p> <p>Combination chemotherapy also has a higher risk of febrile neutropenia, with no overall difference in rates of neutropenia or nausea and vomiting.</p> <p>This review supports the recommendations by international guidelines to use sequential monotherapy in most clinical scenarios unless there is rapid clinical progression, life-threatening visceral metastases, or need for rapid symptom or disease control, where combination chemotherapy is preferred.</p>

## Systematische Reviews

<p>Jassem, 2009 [12]</p> <p>The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: A systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This review therefore aims to determine the efficacy of the principal cytotoxic agents currently used in Europe in this setting: capecitabine, gemcitabine, vinorelbine, docetaxel, paclitaxel and paclitaxel protein-bound particles</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: locally advanced or MBC female patients (&gt;18 y) who had received prior therapy with an anthracycline and a taxane</p> <p>Intervention: treatment with capecitabine, gemcitabine, vinorelbine, docetaxel, paclitaxel or paclitaxel protein-bound particles either as monotherapy or in combination with each other or other chemotherapeutic agents</p> <p>Komparator: any comparator (e.g. placebo or any drug).</p> <p>Endpunkt: OS, PFS, Overall response rates (ORRs)</p> <p>Suchzeitraum systematische Literaturrecherche. k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene RCT/Patienten (Gesamt): 4 (n=k.A.)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>4 RCTs (Vinorelbin vs. Gemcitabin+Vinorelbin; Capecitabin+Bevicizumab vs. Capecitabin; liposom. Doxorubizin vs. Vinorelbin oder Mitomycin+Vinblastin; Oxaliplatin+Fluorouracil)</p> <p>1 retrospektive Fall-Kontroll-Studie (Vinorelbin vs. Capecitabin vs. Vinorelbin+Capecitabin).</p> <p><b>OS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine statistisch signifikanten Unterschiede bei OS bei RCTs</li> <li>• retrospektiven Studie (<u>low quality</u>): Stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben zwischen Vinorelbin (3,4 Monate) vs. Capecitabin (6,1 Monate, HR 0,46, p=0,001) und vs. Vinorelbin+Capecitabin (12,7 Monate, HR 0,37, p=0,001) in der. Kein sign. Unterschied zwischen Capecitabin vs. Vinorelbin+Capecitabin.</li> </ul> <p><b>PFS</b></p> <p>Keine statistisch signifikanten Unterschiede beim progressionsfreien Überleben aus RCTs (Ausnahme: 1 RCT mit stat. signifikanten Vorteil beim PFS für Gemcitabin+Vinorelbin vs. Vinorelbin Monotherapie: mediales PFS 6 Monate vs. 4 Monate (p = 0,0028)).</p> <p><b>Response</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. signifikanter Vorteil in der Gesamt-Response-Rate zugunsten von Capecitabin+Bevacizumab vs. Capecitabin (19,8% vs. 9,1%; p = 0,001) in 1 RCT.</li> </ul> <p><b>QoL und Responsedauer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine stat. sign. Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Responsedauer.</li> </ul> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>This systematic review demonstrates an astonishing paucity of level 1 clinical evidence for the drugs currently offered in Europe (capecitabine, gemcitabine, vinorelbine, docetaxel, paclitaxel and paclitaxel protein-bound particles) for patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with both a taxane and an anthracycline. ...</p> <p>In conclusion, the quantity and quality of the available evidence regarding the efficacy of currently used drugs in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with both a taxane and an anthracycline are extremely limited. A great deal of caution must therefore be exercised when drawing conclusions about the efficacy of these compounds. Additionally, none of these therapies offers apparent clinical benefit over the others. Most importantly, however, currently available cytotoxic agents do not appear to offer an effective means of improving PFS or OS in this population. As a result, the outcome of these patients is poor and there remains a high level of unmet clinical need.</p> <p>Funding: This work was funded by Bristol Myers Squibb.</p>
<p>Qi, 2013 [16]</p> <p>Comparison between doublet agents versus single agent in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and a taxane: A meta-analysis of four phase III trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We conduct this meta-analysis to give an overview of the results of all eligible randomised trials with the aim of investigating whether doublet agents are more effective than single agent in anthracycline- and taxane-pretreated women with MBC.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients were pathologically confirmed of breast cancer and previously treated with an anthracycline and a taxane</p> <p>Intervention: doublet cytotoxic agents</p> <p>Komparator: single agent</p> <p>Endpunkt: OS, PFS</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2372)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

	<p>OS</p> <p>No significant difference in OS between doublet agents and single agent (HR 0.96, 95%CI 0.87 - 1.05; p=0.356). There is no significant heterogeneity.</p> <p>Subgroup analysis depending on different drug combinations showed that both capecitabine-based and gemcitabine-based doublet combination therapy did not improve OS compared with single agent.</p> <p>PFS</p> <p>The pooled HR for PFS showed doublet agents therapy significantly improved PFS (HR 0.79, 95%CI 0.72-0.86, p=0.000). There was no significant heterogeneity between trials (p=0.091), and the pooled HR for PFS was performed using fixed-effects model.</p> <p>Overall response rate</p> <p>The pooled RR for ORR showed doublet agents significantly improved ORR (RR 1.47, 95%CI 1.13 - 1.91; p=0.000). There was significant heterogeneity between the trials (p=0.041).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In conclusion, our meta-analysis showed that doublet agents offered a significant improvement in PFS and ORR in patients with MBC pre-treated with an anthracycline and a taxane but did not benefit OS, but they also produced more toxicity. Due to the highly heterogeneous nature of this disease and limitations of the study, we were still unable to clearly set the role of combination therapy in the treatment of MBC pre-treated with an anthracycline and a taxane with available data from randomised clinical trial; more high-quality RCTs were needed to investigate the issue.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med:</p> <p>Bei doublet cytotoxic agents fanden sich zum Teil in Deutschland nicht zugelassene Wirkstoffe (Gemcitabin, Ixabepilone), daher ist die Übertragbarkeit eingeschränkt.</p>
<p>Xu, 2013 [18]</p> <p>A Systematic Review of Vinorelbine for the Treatment of Breast Cancer</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>The aim of our analysis is to evaluate the status of vinorelbine for the treatment of breast cancer and help clinicians to choose the appropriate therapy in different settings.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Patients with metastatic breast cancer</p> <p>Intervention: Vinorelbine-basierte Brustkrebstherapie</p> <p>Komparatoren: nicht Vinorelbine-basierte Brustkrebstherapie (Capecitabine, Taxane, Mitoxantron, 5-Fluorouracil, Leucovorin).</p>

	<p>Endpunkte: OS, PFS, Response Rate, UEs.</p> <p>Suchzeitraum: bis 2010</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien: 20 (n=5080), davon first line: 11, salvage: 9</p> <hr/> <p>Ergebnisse zur Salvage Chemotherapie (8 trials)</p> <p>Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Vinorelbin basierter und nicht Vinorelbin basierter Brustkrebstherapie bei OS, PFS, Response Rate.</p> <hr/> <p>Anmerkung FBMed</p> <p>Es wird keine Definition von „salvage Therapy“ gegeben, daher ist fraglich, ob es sich um das relevante Patientenkollektiv handelt.</p>
<p>Oostendorp, 2011 [15]</p> <p>Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung:</p> <p>We aim in this review, therefore, to provide a comprehensive synthesis of the information on the efficacy and safety of agents commonly used as monotherapy for advanced breast cancer in patients who have previously received anthracyclines and taxanes.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patientinnen, die mit Antrazyklinen oder Taxanen vorbehandelt sind</p> <p>Intervention: Capecitabin, Vinorelbin, Gemcitabin, liposomal Doxorubicin Monotherapie.</p> <p>Komparatoren: k.A.</p> <p>Endpunkte: Tumor Response Rate, TTP, PFS, OS, SUE.</p> <p>Suchzeitraum: 1966 bis 2010</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien: 22 (n=2064) (10 Capecitabin, 9 Vinorelbin, 3 Gemcitabin, 1 Liposomal Doxorubicin Monotherapie)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisse</p> <p><b>Capecitabin</b> (10 Trials, 3 phase III und 7 phase II)</p> <p>Disease control rate (ohne Definition für 9 trials, n= 1174): range 30% - 78%</p> <p>Median TTP (6 trials, n= 667) range 3,1 – 4,9 months</p> <p><b>Vinorelbin</b> (9 trials: 1 phase III, 7 phase II und 1 phase I-II; n= 406)</p> <p>Disease control rate (ohne Definition, n= 366): rate range 30-66%</p> <p>Median TTP (n=190): 2,4 bis 60 months</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p>

	<p>Our systematic review shows that of the four chemotherapeutic drugs most commonly used for advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes, capecitabine and vinorelbine were most efficacious.</p>
	<p>5. Anmerkung FBMed</p> <p>Es wurden einarmige Studien, sowie Phase-II und Phase-III-Studien eingeschlossen.</p>
<p>Stebbing, 2010 [17]</p> <p>Breast Cancer (metastatic) - Clinical Evidence</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>(relevant für das Anwendungsgebiet:) What are the effects of second-line chemotherapy? What are the effects of second-line chemotherapy in combination with a tyrosine kinase inhibitor?</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patientinnen mit metast. Mamma-Ca</p> <p>Intervention/ Komparatoren: alle, die gefunden wurden</p> <p>Endpunkte: OS, PFS, response rate, Time to progression (TTP)</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: 1966 bis Juni 2009</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien: 77 systematic reviews, RCTs or observational studies</p> <p>Alle gefundenen Quellen wurde entsprechend der GRADE-Methodik bewertet.</p> <p>The categorisation of the quality of the evidence (into high, moderate, low, or very low) reflects the quality of evidence available for our chosen outcomes in our defined populations of interest. These categorisations are not necessarily a reflection of the overall methodological quality of any individual study, because the Clinical Evidence population and outcome of choice may represent only a small subset of the total outcomes reported, and population included, in any individual trial.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisse</p> <p>SECOND-LINE CHEMOTHERAPY</p> <p><u>Likely to be beneficial:</u>  <b>Taxane-based combination chemotherapy for secondline treatment</b> (increases response rate in women with anthracycline-resistant disease compared with non-taxane combination chemotherapy)</p> <p>Mortality - <i>Compared with non-taxane combination chemotherapy</i>  Taxane-based chemotherapy as first- or second-line treatment may be more effective at increasing OS in women who have not previously received anthracyclines (<i>moderate-quality evidence</i>).</p> <p>TTP - <i>Compared with non-taxane combination chemotherapy</i></p>



Taxane-based chemotherapy as first- or second-line treatment is more effective at increasing time to progression, even in women who have previously received anthracyclines (*moderate-quality evidence*).

Response rates - *Compared with non-taxane combination chemotherapy*

Taxane-based chemotherapy as first- or second-line treatment is more effective at increasing overall response rates, even in women who have previously received anthracyclines (*moderate-quality evidence*).

Unknown effectiveness:

**Capecitabine for second-line treatment of anthracycline-resistant disease**

Response rates - *Compared with taxane chemotherapy*

We don't know how capecitabine and taxane chemotherapy compare at improving response rates after anthracycline failure (*low-quality evidence*).

TTP - *Compared with taxane chemotherapy;*

We don't know how capecitabine and taxane chemotherapy compare at increasing TTP after anthracycline failure (*low-quality evidence*).

Clinical guide:

Capecitabine has produced promising results in paclitaxel-refractory, heavily pretreated women, and the low toxicity profile, together with evidence of efficacy, all warrant further investigation of this drug as an alternative to more toxic second- or third-line chemotherapy schedules. It has been suggested that the effectiveness of docetaxel may be increased by the addition of capecitabine, and RCTs are under way.

Unknown effectiveness:

**Semisynthetic vinca alkaloids for second-line treatment of anthracycline-resistant disease**

**TTP**

*Compared with non-taxane chemotherapy*

Vinorelbine is more effective than intravenous melphalan at increasing time to progression in women with anthracycline-resistant disease (*moderate-quality evidence*).

*Compared with taxane chemotherapy*

Docetaxel alone and vinorelbine plus fluorouracil as second-line treatments after anthracycline treatment failure seem equally effective at increasing time to progression (*moderate-quality evidence*).

**Mortality**

*Compared with non-taxane chemotherapy*

Vinorelbine is more effective than intravenous melphalan at increasing median survival in women with anthracycline-resistant disease (*moderate-quality evidence*).

*Compared with taxane chemotherapy*

Docetaxel and vinorelbine plus fluorouracil as second-line treatments after anthracycline treatment failure seem equally effective at prolonging overall survival (*moderate-quality evidence*).

*Semisynthetic vinca alkaloids plus non-taxane chemotherapy compared with non-taxane chemotherapy alone*

Vinorelbine plus doxorubicin as first- or second-line treatment seems no more effective than doxorubicin at prolonging overall survival in women who have had no previous vinca alkaloid or anthracycline treatment (*low-quality evidence*).

*Semisynthetic vinca alkaloids plus non-taxane-based chemotherapy compared with semisynthetic vinca alkaloids alone*

Vinorelbine plus gemcitabine treatment may be more effective at improving progression-free survival but may be no more effective at improving overall survival (*low-quality evidence*).

---

What are the effects of second-line chemotherapy in combination with a tyrosine kinase inhibitor?

Chemotherapy plus tyrosin kinase inhibitor for second-line treatment

**TTP** - *Compared with chemotherapy alone*

Capecitabine plus the oral dual tyrosine kinase inhibitor lapatinib seems more effective than capecitabine alone at increasing time to disease progression in women whose tumours overexpress the HER2/neu oncogene and who have progressed after treatment with regimes that included an anthracycline, a taxane, and trastuzumab (*moderate-quality evidence*).

**Mortality** - *Compared with chemotherapy alone*

Capecitabine plus the oral dual tyrosine kinase inhibitor lapatinib may be more effective than capecitabine alone at increasing progression-free and overall survival in women whose tumours overexpress the HER2/neu oncogene and who have progressed after treatment with regimes that included an anthracycline, a taxane, and trastuzumab (*low-quality evidence*).

**Response rate** - *Compared with chemotherapy alone*

Capecitabine plus the oral dual tyrosine kinase inhibitor lapatinib may be more effective at increasing response rates compared with capecitabine alone in women whose tumours overexpress the HER2/neu oncogene and who have progressed after treatment with regimes that included an anthracycline, a taxane, and trastuzumab (*low-quality evidence*).

	<p>Anmerkung FBMed</p> <p>Die Übersichtsarbeit hat den Charakter einer Leitlinie.</p>
<p>Belfiglio, 2012 [1]</p> <p>Meta-analysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this work is to compare OS, TTP, and ORR in patients with MBC receiving docetaxel alone or docetaxel in combination with other chemotherapeutic agents using a formal meta-analysis.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patientinnen mit metast. Mamma-Ca (pretreated with anthracyclines in different settings (i.e., adjuvant, neoadjuvant, or metastatic)</p> <p>Intervention: Docetaxel</p> <p>Komparator: Docetaxel + Chemotherapie (Capecitabin, Epirubicin, Doxorubicin)</p> <p>Endpunkt: OS, time to tumor progression (TTP), overall response rate (ORR), Toxicity</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis Dez. 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1313)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisse</p> <p>OS (3 trials) No significant benefit in OS was found with a chemotherapy agent plus docetaxel compared with docetaxel alone (RR: 0.92, 0.73–1.16; P = 0.48). Heterogeneity among the studies in this analysis was moderate (Q= 4.68; P = 0.096; I<sup>2</sup> = 57.24%).</p> <p>TTP (3 trials) A significant reduction in risk ratio was found in TTP with chemotherapy agent plus docetaxel compared with docetaxel alone (RR: 0.66, 0.58–0.74; P &lt; 0.0001). Heterogeneity was not significant among studies in this analysis (Q= 1.46; P = 0.48; I<sup>2</sup> = 0%).</p> <p>ORR (3 trials) Polychemotherapy did not increase the probability of response (RR: 1.22, 0.96–1.56; P = 0.10) as compared with docetaxel alone. Heterogeneity in this analysis was moderate (Q = 5.12; P = 0.077; I<sup>2</sup> = 60.93%).</p> <p>Toxicity (3 trials) Results show that a treatment with docetaxel alone is associated with a lower incidence of grade 3 neutropenic fever, nausea, neutropenia, diarrhea, and stomatitis, although only for diarrhea and stomatitis, the results have statistical significance (diarrhea, RR: 2.51, 1.45–4.34; P=0.011; stomatitis, RR: 5.62, 2.16–14.63;</p>

	<p>P=0.0004). Heterogeneity among the studies in this analysis was not significant regarding diarrhea (Q = 0.70; P = 0.70; I<sup>2</sup> = 0%), and moderate relative to stomatitis (Q = 3.66; P = 0.16; I<sup>2</sup> = 45.35%).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• In conclusion, combination chemotherapy regimens with docetaxel versus single-agent docetaxel show a statistically significant advantage for TTP, but not for OS and ORR in women with MBC, but they also produce more toxicity in terms of diarrhea and stomatitis. The results and limitations of this review confirm that it seems unlikely that any single agent or combination regimen will emerge as superior in all patients with MBC, most probably due to the highly heterogeneous nature of this disease</li><li>• Quality assessment: Based on current standards, the quality of the included studies was suboptimal.</li><li>• Heterogeneity among trials was also related to different schedules, selection of patients, and line of treatment.</li></ul>
--	--

## Leitlinien

<p>AWMF, 2012 [13]</p> <p>Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Langversion 3.0, Stand Juli 2012)</p>	<p>Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); federführende Fachgesellschaften Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)</p>																											
	<p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematische Recherche nach Studien, Leitlinien und Cochrane-Reviews; anschließender Konsensusprozess zur Formulierung der Empfehlungen (detaillierte Darstellung der Methodik im Leitlinienreport)</p> <p>Suchzeitraum der Literaturrecherche bis August 2011 (teilweise Aktualisierung der Version aus 2008)</p>																											
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Empfehlungsgrad</th> <th style="text-align: left;">Beschreibung</th> <th style="text-align: left;">Syntax</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Starke Empfehlung</td> <td>soll</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Empfehlung</td> <td>sollte</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Empfehlung offen</td> <td>kann</td> </tr> <tr> <td>GCP</td> <td colspan="2">Statements/Empfehlungen, für die eine Überarbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als solche ausgewiesen mit der Graduierung „GCP“.</td> </tr> </tbody> </table>	Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax	A	Starke Empfehlung	soll	B	Empfehlung	sollte	0	Empfehlung offen	kann	GCP	Statements/Empfehlungen, für die eine Überarbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als solche ausgewiesen mit der Graduierung „GCP“.													
Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax																										
A	Starke Empfehlung	soll																										
B	Empfehlung	sollte																										
0	Empfehlung offen	kann																										
GCP	Statements/Empfehlungen, für die eine Überarbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als solche ausgewiesen mit der Graduierung „GCP“.																											
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Level of Evidence (LOE)</th> <th style="text-align: left;">Studien zu Therapie, Prävention, Ätiologie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">1</td> <td>1a</td> <td>Qualitativ hochwertiger Systematischer Review (SR) von randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) mit geringem Risiko für Verzerrungen</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>Einzelne RCT mit geringem Risiko für Verzerrungen</td> </tr> <tr> <td>1c</td> <td>„Alle oder Keiner“-Prinzip*</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">2</td> <td>2a</td> <td>SR von Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen</td> </tr> <tr> <td>2b</td> <td>Einzelne Kohortenstudie mit geringem Risiko für Verzerrungen</td> </tr> <tr> <td>2c</td> <td>Ergebnisforschung; ökologische Studien</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3</td> <td>3a</td> <td>SR von Fallkontrollstudien</td> </tr> <tr> <td>3b</td> <td>Einzelne Fallkontrollstudie</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td></td> <td>Fallserie</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td></td> <td>Expertenmeinung oder basierend auf pathophysiologischen Modellen oder experimenteller Grundlagenforschung oder „Grundprinzipien“</td> </tr> </tbody> </table>	Level of Evidence (LOE)	Studien zu Therapie, Prävention, Ätiologie	1	1a	Qualitativ hochwertiger Systematischer Review (SR) von randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) mit geringem Risiko für Verzerrungen	1b	Einzelne RCT mit geringem Risiko für Verzerrungen	1c	„Alle oder Keiner“-Prinzip*	2	2a	SR von Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen	2b	Einzelne Kohortenstudie mit geringem Risiko für Verzerrungen	2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien	3	3a	SR von Fallkontrollstudien	3b	Einzelne Fallkontrollstudie	4		Fallserie	5		Expertenmeinung oder basierend auf pathophysiologischen Modellen oder experimenteller Grundlagenforschung oder „Grundprinzipien“
Level of Evidence (LOE)	Studien zu Therapie, Prävention, Ätiologie																											
1	1a	Qualitativ hochwertiger Systematischer Review (SR) von randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) mit geringem Risiko für Verzerrungen																										
	1b	Einzelne RCT mit geringem Risiko für Verzerrungen																										
	1c	„Alle oder Keiner“-Prinzip*																										
2	2a	SR von Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen																										
	2b	Einzelne Kohortenstudie mit geringem Risiko für Verzerrungen																										
	2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien																										
3	3a	SR von Fallkontrollstudien																										
	3b	Einzelne Fallkontrollstudie																										
4		Fallserie																										
5		Expertenmeinung oder basierend auf pathophysiologischen Modellen oder experimenteller Grundlagenforschung oder „Grundprinzipien“																										

### **Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms**

- Vor Durchführung einer Chemotherapie sollen der Allgemeinzustand und die Komorbidität der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden. (GCP)
- Während der Therapie soll eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung (subjektiv und objektiv) erfolgen. Die Dosierung soll ebenso wie die angestrebten Zeitintervalle gemäß generell akzeptiertem Standard- bzw. aktuell publizierter Therapieregime erfolgen. Nach Bestimmung eines geeigneten und repräsentativen Messparameters (Symptome, Tumormarker, Leitmetastase) vor Therapiebeginn soll eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 6-12 Wochen entsprechend der klinischen Erfordernisse/Studien erfolgen. Eine zytostatische Erhaltungstherapie verbessert nicht das Überleben, erhöht aber die Toxizität. Daher wird nur bei Progression (Zunahme der Symptomatik und/oder Progression des Tumorgeschehens) eine zytostatische Therapie empfohlen. (GCP)
- Eine sofortige Beendigung der Therapie sollte bei Progression oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen. (GCP)
- Eine Polychemotherapie kann gegenüber einer Monochemotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil führen, ist jedoch häufig mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden. (LoE 1a, GoR 0)
- Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie ist eine Monochemotherapie sinnvoll. Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, sollte eine Polychemotherapie durchgeführt werden. (LoE 1a, GoR B)
- Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Alkylanzien, Anthrachinone, Taxane, Vinorelbin, Fluorpyrimidine, Platinkomplexe und Halichondrin. Bei einer Polychemotherapie können diese Zytostatika untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht. Es sollte geprüft werden, ob Patientinnen in Studien eingebracht werden können. (GCP)
- Weitere Chemotherapien: Nach Ausschöpfung von Anthrazyklin- und Taxan-Therapien sollten der Patientin weitere Chemotherapien, z. B. zur Stabilisierung des Krankheitsgeschehens oder Linderung von Beschwerden, nicht vorenthalten werden. (GoR B, LoE 2b)
- Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe kann keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden. Dies gilt insbesondere für die zytostatische Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms.
- Die Monotherapie weist zwar niedrigere Remissionsraten als Polychemotherapien auf, die Überlebenszeit wird hiervon jedoch nicht

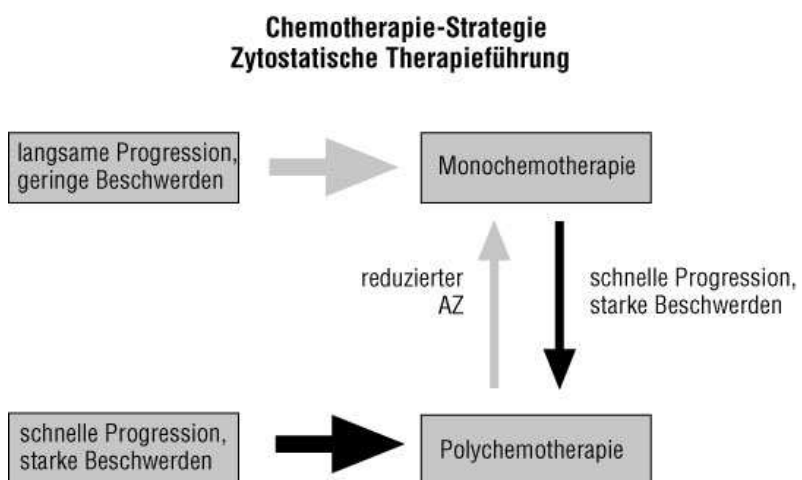
signifikant negativ beeinflusst. Monotherapien sind besser verträglich, sodass - wann immer möglich - eine Monotherapie durchgeführt werden sollte. Lediglich bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten ist eine Polychemotherapie indiziert.

- Hat die Patientin in der adjuvanten Therapie noch keine Anthrazykline erhalten, so können diese primär eingesetzt werden, da hierunter die höchsten Ansprechraten zu erwarten sind.
- Dosisintensivierte und Hochdosistherapien zeigen keine Verbesserung des Überlebens und sollen daher nicht zum Einsatz kommen. (GoR A, LoE 1b)

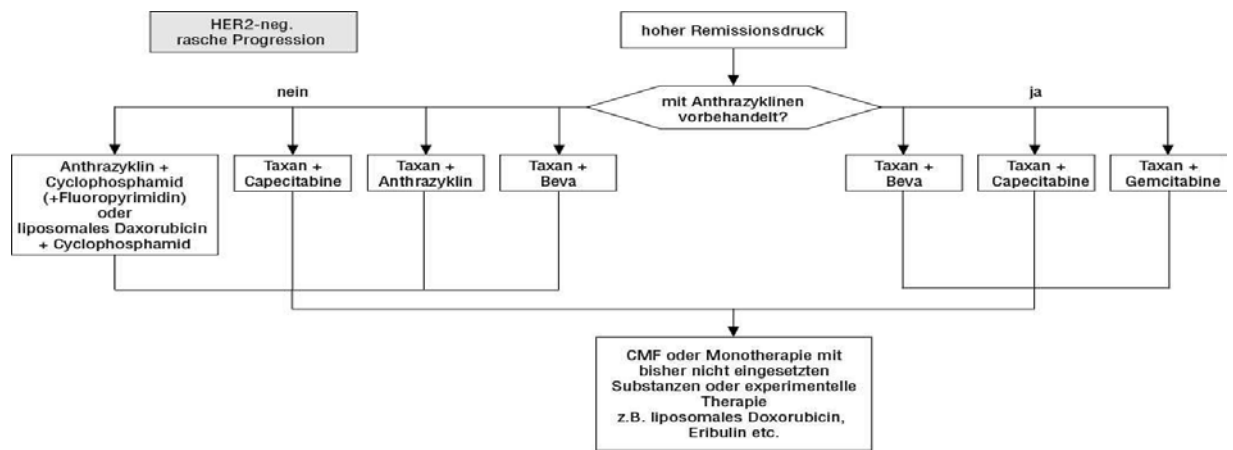
**Gezielte Therapien (targeted therapies): HER2-Inhibitoren (Trastuzumab, Lapatinib)**

- Im Vorfeld einer Therapie sollte - falls möglich - eine Histologie der metastasenverdächtigen Läsion gewonnen werden, um Dignität sowie ggf. Hormonrezeptorstatus und HER2-Status erneut zu bestimmen. (GCP)
- Eine Indikationsstellung für Anti-HER2-Wirkstoffe ergibt sich bei HER2-überexprimierenden Tumoren in Kombination mit einer Chemotherapie oder nach Remissionsinduktion als Monotherapie oder nach Vorbehandlung mit Taxanen bzw. Anthrazyklinen mit einem nicht kreuzresistenten Chemotherapeutikum. (GCP)
- Bei einer Progression unter einer Trastuzumab-Therapie sollte eine Folgetherapie weiterhin eine Anti-HER2-gerichtete Therapie enthalten. (LoE 2b)

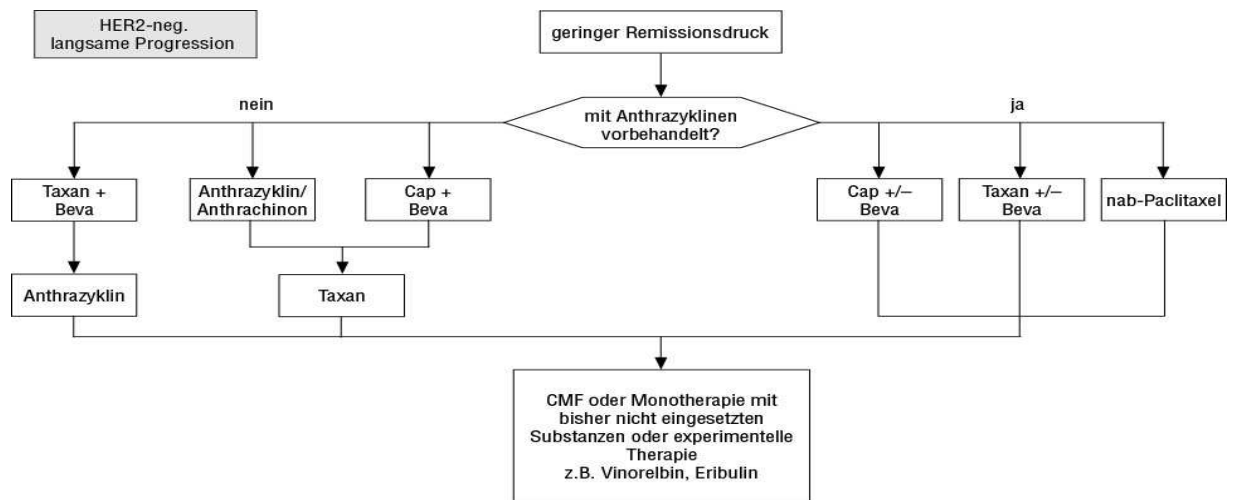
Algorithmus zur systemischen Therapie beim metast. Mammakarzinom



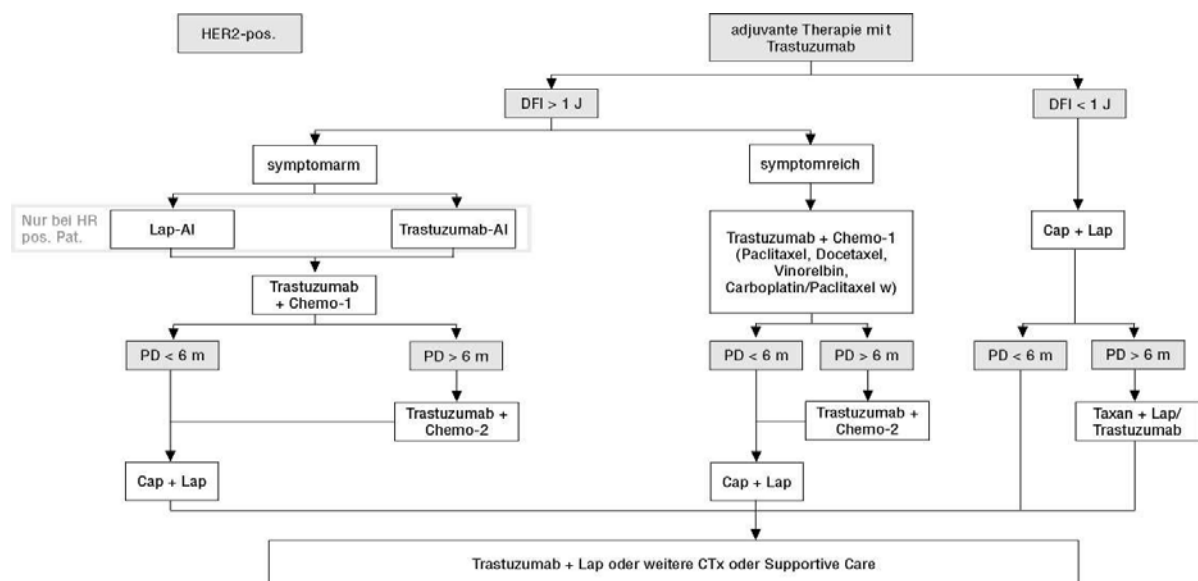
## HER2-negativ, rasche Progression



## HER2-negativ, langsame Progression



## HER2-positiv





<p>NICE, 2009 [14]</p> <p>Advanced breast cancer: diagnosis and treatment</p>	<p>Leitlinie des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Stand Februar 2009</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche</p> <p>Suchzeitraum bis Juli 2008</p> <p>LoE und GoR:</p> <table border="1" data-bbox="513 524 1374 1178"> <thead> <tr> <th colspan="2">LoE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>1++</b></td> <td>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td><b>1+</b></td> <td>well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td><b>1 -</b></td> <td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td><b>2++</b></td> <td>High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td><b>2+</b></td> <td>Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td><b>2 -</b></td> <td>Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</td> </tr> <tr> <td><b>3</b></td> <td>Non-analytic studies, eg case reports, case series</td> </tr> <tr> <td><b>4</b></td> <td>Expert opinion</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Chemotherapy</b></p> <p>On disease progression, offer systemic sequential therapy to the majority of patients with advanced breast cancer who have decided to be treated with chemotherapy.</p> <p>➔ Qualifying statement: These recommendations are based on limited randomised trial evidence and Guideline Development Group consensus.</p> <p>Consider using combination chemotherapy to treat patients with advanced breast cancer for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity.</p> <p>➔ Qualifying statement: This recommendation is based on randomised trial evidence confirming increased response rate and toxicity from combination chemotherapy and uncertainty over overall survival benefit compared with sequential single agent chemotherapy.</p> <p>For patients with advanced breast cancer who are not suitable for anthracyclines (because they are contraindicated or because of prior anthracycline treatment either in the adjuvant or metastatic setting), systemic chemotherapy should be offered in the following sequence:</p>	LoE		<b>1++</b>	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	<b>1+</b>	well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	<b>1 -</b>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias	<b>2++</b>	High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	<b>2+</b>	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal	<b>2 -</b>	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal	<b>3</b>	Non-analytic studies, eg case reports, case series	<b>4</b>	Expert opinion
LoE																			
<b>1++</b>	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias																		
<b>1+</b>	well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias																		
<b>1 -</b>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias																		
<b>2++</b>	High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal																		
<b>2+</b>	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal																		
<b>2 -</b>	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal																		
<b>3</b>	Non-analytic studies, eg case reports, case series																		
<b>4</b>	Expert opinion																		

- first line: single-agent docetaxel\*
- second line: single-agent vinorelbine\*\* or capecitabine\*\*\*
- third line: single-agent capecitabine or vinorelbine (whichever was not used as secondline treatment).

→ Qualifying statement: This recommendation was based on the findings of a health economic analysis that compared the cost-effectiveness of various sequences of single-agent and combination chemotherapy regimens, for patients who are anthracycline resistant or for whom anthracycline therapy is contraindicated.

\* Evidenz zu Docetaxel-Therapie: 1 Leitlinie, 2 syst. Reviews, 4 RCTs.

\*\* Evidenz zu Vinorelbine-Monotherapie: 1 RCT (vs. Capecitabine) und 2 Phase II Studien ohne Kontrollgruppe

\*\*\* Evidenz zu Capecitabine-Monotherapie: 9 Phase II Studien ohne Kontrollgruppe und 1 retr. Fallserie

### **Biological therapy**

Currently, trastuzumab is the only one of these agents recommended by NICE for use in the NHS in England and Wales, for patients with advanced breast cancer, in combination with chemotherapy. There is controversy and practice variation about continuing its use when chemotherapy is stopped or changed at the time of disease progression.

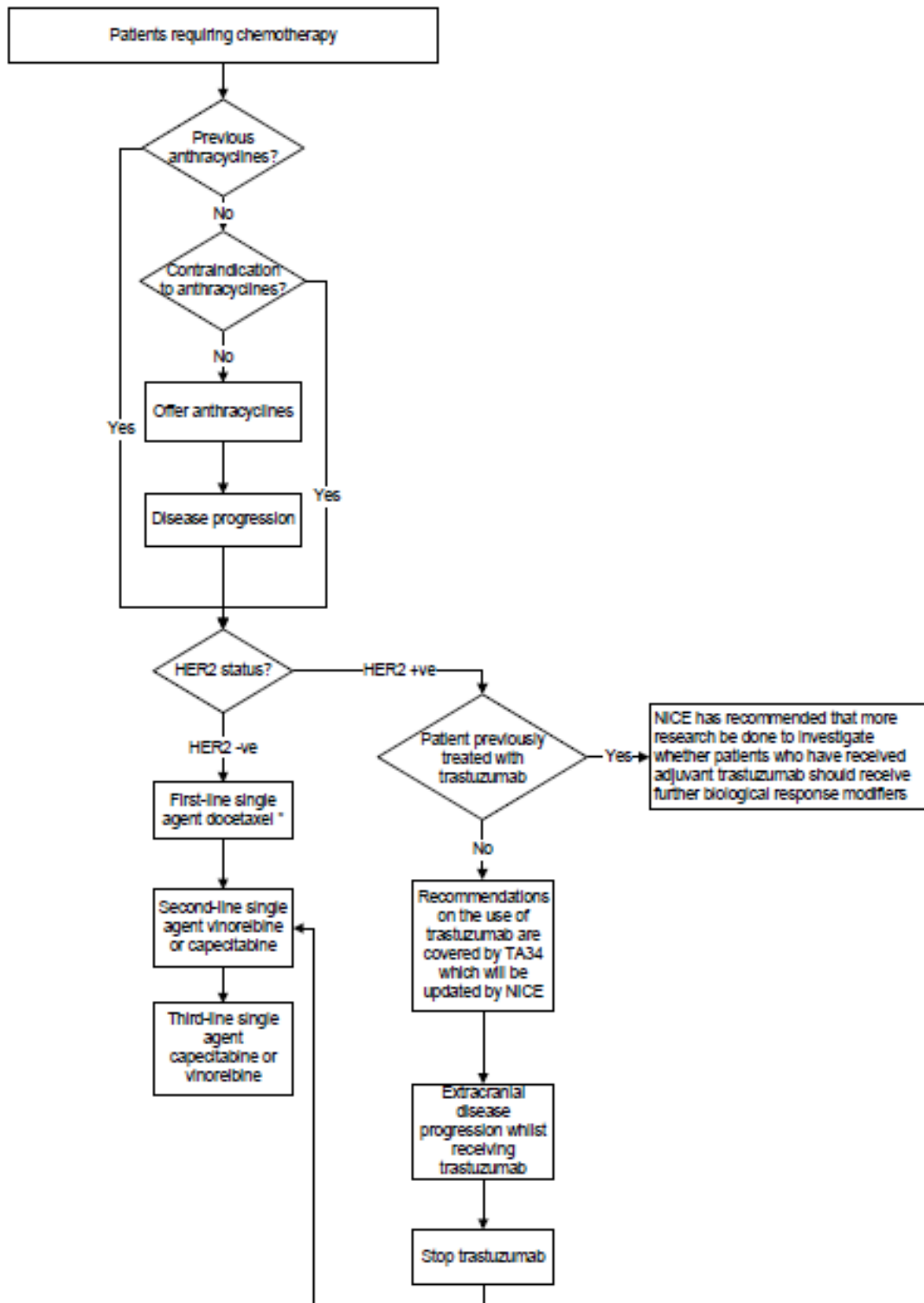
For patients who are receiving treatment with trastuzumab for advanced breast cancer, discontinue treatment with trastuzumab at the time of disease progression outside the central nervous system. Do not discontinue trastuzumab if disease progression is within the central nervous system alone.

→ Qualifying statement: The GDG were aware of limited, very recent evidence of clinical benefit for the use of trastuzumab on disease progression. This recommendation is based on the fact that it would not be appropriate to recommend the use of trastuzumab on disease progression without robust evidence of the cost effectiveness of this high cost treatment.

### **Research recommendations**

- The use of continued trastuzumab in patients with progressive metastatic disease should be investigated as part of a randomised controlled trial. Trial design should incorporate collection of data required for prospective cost-effectiveness analysis.
- Randomised controlled trials are needed to assess whether patients who have had adjuvant trastuzumab should be offered further biological therapy. Trial design should incorporate collection of data required for prospective cost-effectiveness analysis.

## Chemotherapy and biological therapy



Giordano, 2014 [8]

Systemic Therapy for Patients With Advanced Human

The American Society of Clinical Oncology convened a panel of medical oncology, radiation oncology, guideline implementation, and advocacy experts and conducted a systematic literature review.

Fragestellung:

1) what are the optimal treatments for patients with HER2-positive

<p>Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline</p>	<p>advanced breast cancer in first-, second-, and thirdline treatment and beyond?</p> <p>2) what are the optimal timing, dose, schedule, and duration of treatment?</p> <p>3) how should any previous HER2 adjuvant therapy influence treatment?</p> <p>4) how does estrogen receptor (ER)/progesterone receptor (PgR) status influence decisions about treatment of patients with HER2-positive, hormone receptor–positive advanced breast cancer?</p>											
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche mit Konsensusverfahren einer multidisziplinären Gruppe; formale Qualitätsbewertung (inkl. Bias) der eingeschlossenen Studien (Details zur Methodik in einem gesonderten Dokument verfügbar online)</p> <p>Suchzeitraum: 2008-2012</p> <p>LoE und GoR:</p> <table border="1" data-bbox="513 929 1481 1975"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="513 929 1481 992">Guide for Types of Recommendations</th> </tr> <tr> <th data-bbox="513 992 794 1079">Type of Recommendation</th> <th data-bbox="794 992 1481 1079">Definition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="513 1079 794 1144">Evidence based</td> <td data-bbox="794 1079 1481 1144">There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1144 794 1451">Formal consensus</td> <td data-bbox="794 1144 1481 1451">The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., “strong,” “moderate,” or “weak”). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1451 794 1758">Informal consensus</td> <td data-bbox="794 1451 1481 1758">The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., “strong,” “moderate,” or “weak”).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1758 794 1975">No recommendation</td> <td data-bbox="794 1758 1481 1975">There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Guide for Strength of Recommendations</p>	Guide for Types of Recommendations		Type of Recommendation	Definition	Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.	Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., “strong,” “moderate,” or “weak”). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.	Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., “strong,” “moderate,” or “weak”).	No recommendation
Guide for Types of Recommendations												
Type of Recommendation	Definition											
Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.											
Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., “strong,” “moderate,” or “weak”). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.											
Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., “strong,” “moderate,” or “weak”).											
No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.											

	Rating for Strength of Recommendation	Definition
	Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
	Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
	Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.
	Guide for Rating Strength of Evidence	
	Rating for Strength of Evidence	Definition
	High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
	Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
	Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
	Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.
	Empfehlungen: (hier Darstellung der relevanten Fragestellungen)	
	what are the optimal treatments for patients with HER2-positive advanced	

breast cancer in first-, second-, and thirdline treatment and beyond?

**Clinical Question: Is HER2-targeted therapy recommended for all patients in the second-line setting?**

*Recommendation*

If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after first-line HER2-targeted therapy, clinicians should recommend second-line HER2-targeted therapy–based treatment.

→ Type: evidence based. Evidence quality: high. Strength of recommendation: strong.

*Literature review and analysis*

The comparisons in three of the studies supporting this recommendation each included an intervention of an HER2-targeted therapy combination versus chemotherapy. These three studies found a PFS or TTP and/or safety benefit for the HER2-targeted therapy combination arm.

*Clinical interpretation.*

Overall, all of the studies showed that there is a benefit to continuing some form of HER2-targeted therapy in the second-line setting, either a combination of HER2-targeted therapy and chemotherapy, a combination of two HER2-targeted therapies, or T-DM1.

**Clinical Question: What is the specific recommended regimen in the secondline setting?**

*Recommendation*

If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after first-line HER2-targeted therapy, clinicians should recommend T-DM1 as a second-line treatment.

→ Type: evidence based. Evidence quality: high. Strength of recommendation: strong.

*Clinical interpretation*

In EMILIA, the OS rates were statistically significantly higher in the T-DM1 arm than in the lapatinib plus capecitabine arm. In addition to improving survival, T-DM1 had a more favorable toxicity profile than the lapatinib and capecitabine combination, with lower rates of grade 3 to 4 toxicity and low rates of cardiac toxicity.

**Clinical Question: Is HER2-targeted therapy recommended for all patients in the third-line setting and beyond?**

*Recommendation*

If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted treatment, clinicians should recommend third-line or greater HER2-targeted therapy– based treatment.

→ Type: evidence based. Evidence quality: intermediate. Strength of recommendation: moderate.

*Literature review and analysis*

	<p>The lapatinib plus trastuzumab study and the EMILIA study provide the evidence for this recommendation. In neither of these studies were there survival differences based on the number of prior metastatic treatment regimens participants had received. In other studies, results were not presented by number of prior regimens.</p> <p><i>Clinical interpretation</i> The use of HER2-targeted therapies in the third-line setting and beyond was associated with improved PFS in subgroup analyses. However, neither of the two studies was specifically focused on this population; therefore, the data are not as strong as the data supporting the use of HER2-targeted therapies in the first and second-line settings.</p>
--	---

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

### Cochrane Library am 21.04.2014

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor Breast Neoplasms explode all trees with qualifier: DT
2	(breast or mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or neoplasm*):ti,ab,kw or lesions*):ti,ab,kw or mass*):ti,ab,kw
4	(advanced):ti,ab,kw or (metastat*):ti,ab,kw or (metastas*):ti,ab,kw or (recurren*):ti,ab,kw or progression*):ti,ab,kw
5	#2 and #3
6	#1 or #5
7	#4 and #6
8	(#7) from 2009 to 2014
9	(#7) from 2013 to 2014

### SR, HTAs in PubMed (Medline) am 25.04.2014

#	Suchfrage
1	"Breast Neoplasms/drug therapy"[Mesh]
2	(breast[Title] OR mamma*[Title])
3	(((((cancer[Title/Abstract] OR mass[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR malignant*[Title/Abstract] OR adenocarcinom*[Title/Abstract] OR lesion*[Title/Abstract])
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(((((advanced[Title/Abstract] OR metastat*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR recurren*[Title/Abstract] OR progression*[Title/Abstract])
7	#5 AND #6
8	(((((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*[Title/Abstract])) OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR treat[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract])
9	(#7) AND #8
10	(#9) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
11	(#9) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
12	(#10) OR #11
13	(#12) AND ("2009/04/01"[PDAT] : "2014/04/25"[PDAT])



## Leitlinien in PubMed (Medline) am 25.04.2014

#	Suchfrage
1	"Breast Neoplasms"[Mesh]
2	(breast[Title/Abstract] OR mamma*[Title/Abstract])
3	((((cancer*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract])
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title])
7	(#6) AND ("2009/04/01"[PDAT] : "2014/04/25"[PDAT])

## Literatur:

1. **Belfiglio M, Fanizza C, Tinari N, Ficorella C, Iacobelli S, Natoli C.** Meta-analysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138 (2): 221-9.
2. **Butters DJ, Gherzi D, Wilcken N, Kirk SJ, Mallon PT.** Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (11): CD003368.
3. **Carrick S, Parker S, Thornton CE, Gherzi D, Simes J, Wilcken N.** Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; (2): CD003372.
4. **Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MH, Wilcken N.** Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12 CD008792.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs. Vom 17. März 2011. Berlin (Ger): G-BA; 2011
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau, vom 20. Mai 2010. Berlin (Ger): G-BA 2010; [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf), Zugriff am 21.02.2014.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin, vom 19.04.2012. Berlin (Ger): G-BA 2012; [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1476/2012-04-19\\_AM-RL-XII\\_Eribulin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1476/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin.pdf), Zugriff am 08.10.2013.
8. **Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, Gonzalez-Angulo AM, Krop I, Levinson J, Lin NU, Modi S, Patt DA, Perez EA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Winer EP.** Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline1426. *J Clin Oncol* 2014;
9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** Eribulin-Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; [https://www.iqwig.de/download/A11-26\\_Eribulin\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.PDF](https://www.iqwig.de/download/A11-26_Eribulin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF), Zugriff am 10.10.2013.
10. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** Trastuzumab Emtansin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 214): [https://www.iqwig.de/download/A14-01\\_Trastuzumab-Emtansin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf), Zugriff am 25.04.2014.

11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs. Abschlussbericht. Auftrag V06-05 Version 1.0 Stand: 29.09.2008. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2008
12. **Jassem J, Carroll C, Ward SE, Simpson E, Hind D.** The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: a systematic review. Eur J Cancer 2009; 45 (16): 2749-58.
13. **Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Deutschen Krebshilfe e.V.** Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Stand: 07/ 2012. Berlin (Ger): Deutsche Krebsgesellschaft e V 2012; ( Registernummer 032 - 045OL): [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_I\\_S3\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_I_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf), Zugriff am 08.10.2013.
14. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: full guideline; Stand: 03/ 2009. London (UK): NICE 2009; (CG81): <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11778/43414/43414.pdf>, Zugriff am 08.10.2013.
15. **Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Donders AR, van der Graaf WT, Ottevanger PB.** Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review. Lancet Oncol 2011; 12 (11): 1053-61.
16. **Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y.** Comparison between doublet agents versus single agent in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and a taxane: a meta-analysis of four phase III trials. Breast 2013; 22 (3): 314-9.
17. **Stebbing J, Ngan S.** Breast cancer (metastatic). Clin Evid (Online) 2010; 2010
18. **Xu YC, Wang HX, Tang L, Ma Y, Zhang FC.** A systematic review of vinorelbine for the treatment of breast cancer. Breast J 2013; 19 (2): 180-8.

**Vorgang: 2014-B-033 Eribulin**

**- Primärstudien**

Recherche zu RCT Phase 3 bei metastasiertem Brustkrebs (Suchzeitraum 2011 bis heute)

21.05.2014 in Medline (PubMed)

#	Suchfrage
1	(breast[Title/Abstract]) OR mamma*[Title/Abstract]
2	(((((cancer*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR lesion*[Title/Abstract]) OR mass*[Title/Abstract]) OR malignant*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]
3	(#1) AND #2
4	("breast neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms])
5	(#3) OR #4
6	(randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))
7	((metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]) OR advanced[Title/Abstract]
8	(((((Lapatinib) OR "Trastuzumab-Emtansine") OR Trastuzumab) OR Eribulin) OR Epirubicin) OR Capecitabin) OR Paclitaxel) OR Vincristin) OR Cyclophosphamid) OR Docetaxel
9	#5 AND #6 AND #7 AND #8 AND ("2011/01/01"[PDAT] : "2014/05/21"[PDAT])

Die Recherche ergab insgesamt 127 Treffer, welche anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Die erste Durchsicht ergab 18 eingeschlossene RCT, die anschließend im Volltext überprüft wurden. Daraus konnten 5 Referenzen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen werden.

<p>Cortes, 2011 [2]</p> <p>Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011; 377 (9769): 914-23.</p>	<p>Auswertung siehe IQWiG Nutzenbewertung zu Eribulin [3]</p>
<p>Blackwell, 2012 [1]</p> <p>Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. J Clin Oncol 2012; 30 (21): 2585-92.</p> <p>Final results zu; Blackwell, 2010 Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2010 Mar 1;28(7):1124-30</p>	<p><b>Fragestellung:</b> This report presents final PFS and OS data from the January 2009 cutoff as well as subgroup analyses to identify factors that help select patients who might benefit from this combination.</p> <p>The phase III, randomized, multicenter, open-label study, was designed to compare the efficacy and safety of lapatinib alone with lapatinib in combination with trastuzumab in patients with ErbB2-positiveMBCwho had experienced progression on prior trastuzumab-based therapy</p> <p><b>Methodik:</b> phase III, randomized, multicenter, open-label study; Patients with objective disease progression after &gt; 4 weeks of lapatinib monotherapy were allowed to cross over to combination therapy</p> <p><b>Population:</b> women &gt; 18 years of age with histologically or cytologically confirmed BC. Patients must have metastatic disease that progressed on their most recent treatment regimen, which must have contained trastuzumab. Tumors (primary or metastatic) were required to have <i>ErbB2</i> gene amplification as measured by fluorescence in situ hybridization or ErbB2 overexpression as measured by immunohistochemistry. Patients must have received prior anthracycline- and taxane-based regimens in either the adjuvant or metastatic setting.</p> <p><b>Intervention:</b> Lapatinib + Trastuzumab</p> <p><b>Komparatoren:</b> Lapatinib</p> <p><b>Endpunkte:</b> prim.: PFS, Resposnse rate, OS, QoL</p> <p><b>Anzahl Patienten:</b> n=296 (148 + 148)</p> <p><b>Ergebnisse:</b></p> <p><b>Final Efficacy Data</b></p> <p>Atotal of 263 PFS events (132 in the lapatinib arm and 131 in the lapatinib plus trastuzumab arm) were reported in the 291 patients.</p> <p>Patients receiving combination therapy experienced significantly improved PFS compared with those receiving lapatinib</p>

	<p>monotherapy (HR, 0.74; 95% CI, 0.58 to 0.94; <math>P=.011</math>). The median PFS was 11.1 weeks with combination therapy compared with 8.1 weeks with lapatinib. The PFS for the ITT population (N=296) was nearly identical (HR, 0.74; 95% CI, 0.58 to 0.93; <math>P=.010</math>).</p> <p><b>OS</b></p> <p>The main OS analysis included the 291 patients per their randomly assigned treatment regardless of crossover status. A total of 218 patients (75%) died (105 [72%] in the combination arm and 113 [78%] in the lapatinib arm). Disease progression was considered by investigators as the cause for all but five deaths. Median OS was 14 m for the combination therapy and 9.5 months for lapatinib alone (HR, 0.74; 95% CI, 0.57 to 0.97; stratified log-rank <math>P=.026</math>;</p> <p>The OS for the ITT population (N = 296) was consistent (HR, 0.74; 95% CI, 0.57 to 0.96; <math>P=.021</math>).</p> <p>Of 148 patients enrolled in the lapatinib monotherapy arm, 77 crossed over to combination therapy.</p> <p><b>Safety</b></p> <p>The proportion of patients experiencing adverse events (AEs) was similar in both treatment groups (94% receiving combination therapy v 90% receiving monotherapy).</p> <p>Serious AEs were experienced by 26% of patients (38 of 149) in the combination arm and 16% (24 of 146) in the monotherapy arm.</p>
<p>von Minckwitz, 2011 [7]</p> <p>Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. Eur J Cancer 2011; 47 (15): 2273-81.</p>	<p><b>Fragestellung:</b> Gesamtüberleben bei kontinuierlicher Gabe von trastuzumab + Capecitabin im Vergleich zu Capecitabin bei HER+ Patientinnen</p> <p><b>Methodik:</b> The German Breast Group (GBG) 26/Breast International Group (BIG) 03-05 trial was an international, intergroup, open-label, phase III randomised trial. Participants were assigned in a 1:1 ratio to continue trastuzumab with the start of capecitabine or to receive capecitabine as single agent therapy.</p> <p>The study was powered to detect an absolute difference in time to progression of 1.1 months between the treatment arms with a target sample size of 482 patients. However, recruitment to the trial was slow and was stopped with 156 participants when lapatinib was registered in the EU for this indication.</p> <p>Cross-over war erlaubt.</p> <p><b>Population:</b> Patients with HER2-positive, advanced breast cancer who progressed during treatment with trastuzumab with or without 1st-line metastatic chemotherapy</p> <p><b>Intervention:</b> Trastuzumab + Capecitabin (XH)</p> <p><b>Komparatoren:</b> Capecitabin (X)</p> <p><b>Endpunkte:</b> OS (sek. Endpunkt)</p>

	<p><b>Anzahl Patienten:</b> 156</p> <p><b>Ergebnisse:</b> Median follow-up 20.7 m: of the 151 patients who started study treatment, 119 (78.8%) patients had died and 32 were still alive.</p> <p>Median OS in ITT analysis was <u>not statistically</u> different between the two arms (hazard ratio (HR): 0.94 (95% CI: 0.65– 1.3); log-rank P = 0.734)</p> <p>OS (only patients <u>without crossover</u> at 3rd line treatment): 84 (55.6%) patients continued with or without anti-HER2 treatment in the 3rd-line setting according to their initial randomization (N=53 X; n=31 XH). No statistically significant difference in overall survival was observed (X: 20.4 [95% CI: 18.2– 24.8]; XH: 26.7 [95% CI: 22.8–48.5]; HR 0.70, P = 0.20).</p> <p>post-progression survival according to anti-HER2 treatment or not as part of 3rd line treatment: PPS in the 88 patients who received 3rd line chemotherapy without anti-HER2 treatment was 13.3 m [95% CI: 10.2– 14.7] and in the 52 patients given 3rd line chemotherapy with anti-HER2 treatment, 18.8 m [95% CI: 12.9– 24.8] (HR 0.63, P = 0.02)</p> <p><b>Anmerkung Autoren</b></p> <p>In conclusion, this final overall survival analysis of the GBG-26 study did not demonstrate a survival benefit for treatment beyond progression with trastuzumab. However, the post-hoc analysis on patients receiving or not receiving anti- HER2 treatment as 3rd line therapy still supports current recommendations to continue blockage of HER2 throughout multiple lines.</p> <p><b>Anmerkung FBMed:</b></p> <p>Die Studie wurde wegen der Zulassung von Lapatinib frühzeitig beendet. Es ist fraglich, ob die stat. Auswertung eines sek. Endpunkts belastbar ist, da die eigentliche Fallzahl an Patientinnen nicht erreicht wurde.</p>
<p>Verma, 2012 [6] Trastuzumab emtansine for HER2- positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 367 (19): 1783-91.</p>	<p>Auswertung siehe IQWiG Nutzenbewertung zu Trastuzumab Emtansine [4]</p>
<p>Petrelli, 2012 [5]  A Pooled Analysis of 2618 Patients Treated with Trastuzumab</p>	<p><b>Fragestellung:</b> To quantify and expand the data about this setting of patients,even after the results of the Emilia study, and according to NCCN statement, the authors performed a systematic review and pooled analysis to cumulate existing evidence about the use of T</p>

<p>Beyond Progression for Advanced Breast Cancer. Clin Breast Cancer 2012</p>	<p>beyond progression on a first-line T-based chemotherapy.</p> <p><b>Methodik:</b> Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs, retrospektiven Fallserien und prospektiven Studien.</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 2012</p> <p>Population: patients with HER2+ MBC who were exposed to a second-line treatment</p> <p><b>Intervention:</b> second-line Trastuzumab Mono- oder Kombinationstherapie.</p> <p><b>Komparatoren:</b> k.A.</p> <p><b>Endpunkte:</b> OS, PFS, TTP, Response Rate.</p> <p><b>Anzahl der eingeschlossenen Studien:</b> 4 RCTs, 2 Beobachtungsstudien, 8 prospektiv randomisierte Studien, 15 retrospektive Studien.</p> <p><b>Anzahl der eingeschlossenen Patienten:</b> 2618.</p> <p>Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Response Rate:</b> 0.29 (95% CI 0,24 – 0.34, p&lt;0,001) zu Gunsten der Trastuzumab Behandlung bei stat. signifikanter Heterogenität.</li> </ul> <p><b>Anmerkung FBMed:</b> einarmige Studien wurden eingeschlossen, ebenso wie retroseptive Fallserien</p>
---	---



## Reference List

1. **Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, Ellis C, Florance A, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J.** Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 2012; 30 (21): 2585-92.
2. **Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet P, Manikas A, Dieras V, Delozier T, Vladimirov V, Cardoso F, Koh H, Bougnoux P, Dutcus CE, Seegobin S, Mir D, Meneses N, Wanders J, Twelves C.** Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377 (9769): 914-23.
3. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** Eribulin-Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; [https://www.iqwig.de/download/A11-26\\_Eribulin\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.PDF](https://www.iqwig.de/download/A11-26_Eribulin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF), Zugriff am 10.10.2013.
4. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** Trastuzumab Emtansin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 214): [https://www.iqwig.de/download/A14-01\\_Trastuzumab-Emtansin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf), Zugriff am 25.04.2014.
5. **Petrelli F, Barni S.** A pooled analysis of 2618 patients treated with trastuzumab beyond progression for advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2013; 13 (2): 81-7.
6. **Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Dieras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K.** Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367 (19): 1783-91.
7. **von Minckwitz G., Schwedler K, Schmidt M, Barinoff J, Mundhenke C, Cufer T, Maartense E, de Jongh FE, Baumann KH, Bischoff J, Harbeck N, Luck HJ, Maass N, Zielinski C, Andersson M, Stein RC, Nekljudova V, Loibl S.** Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47 (15): 2273-81.